Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Basel
(Direktor: Prof. *A. Werthemann*)
Arbeit unter Leitung von Professor *S. Scheidegger*

Nebennierenrindenkarzinom

Mitteilung über 3 Beobachtungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Dieter SCHWOB

von Basel

1962

19 63

Verlag von S. Karger in Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Professor *S. Scheidegger*.

Tag der Promotion: 26. November 1962.

Sonderdruck aus «Oncologia», Vol. 17, No. 1 (1964)

Einleitung

Ähnlich wie Teile des Urogenitalsystems, entwickelt sich die Nebennierenrinde aus bestimmten Partien der Coelom-Wand, also aus dem Mesoderm, stellt in fertigem Zustand jedoch ein epithelial gebautes Organ dar. Wohl deswegen scheuen sich manche Autoren, den Begriff «Karzinom» zu verwenden für die primären bösartigen Geschwülste, die von der Nebennierenrinde ausgehen. Besonders in der älteren Literatur werden oft Bezeichnungen wie «malignes Hypernephrom der Nebennierenrinde» verwendet, was zu Verwechslungen mit dem von *Grawitz* beschriebenen Hypernephrom der Niere führen könnte. Andere Autoren gebrauchen den Ausdruck «alveoläres Sarkom» oder «Mesotheliom» statt Nebennierenrindenkarzinom. Damit möchten sie einerseits die ontogenetischen Besonderheiten der Nebennierenrinde berücksichtigen, andererseits weisen sie auch darauf hin, daß derartige Tumoren in manchen Fällen eine sarkomartige Struktur zeigen.

Über die Entstehung der Nebennierenrindenkarzinome wurden schon viele Theorien aufgestellt, von denen aber keine eine befriedigende Erklärung gibt. *Mathias* vermutete, daß gewisse Arten von Nebennierenrindenkarzinomen aus versprengten Keimanlagen hervorgehen könnten. *Stevens* weist in seiner Beobachtung auf die möglichen Zusammenhänge zwischen Trauma und Tumorentstehung hin. *Cahill et al.* glauben, daß die Nebennierenrindenkarzinome ohne endokrine Erscheinungen von undifferenzierten Elementen des Cortex abstammen. *Karsner* läßt die Frage offen, ob die Nebennierenrindenkarzinome aus Adenomen entstehen oder ob sie sich unabhängig davon entwickeln.

Die Frage, ob ein Nebennierenrindentumor gut- oder bösartig ist, läßt sich pathologisch-anatomisch oft schwer entscheiden. Es gibt

wohlumschriebene, verhältnismäßig gut differenzierte Tumoren, welche Metastasen setzen, andererseits aber auch anaplastisch aussehende Geschwülste, die weder metastasieren noch infiltrierend wachsen.

Im folgenden werden nun 3 Beobachtungen von Nebennierenrindenkarzinomen beschrieben. Die beiden ersten Tumoren erwiesen sich als endokrin stumm, während der dritte mit einer Femininisierung einherging.

Beobachtungen und Befunde

Beobachtung 1

Anamnese und klinische Befunde. Der 51jährige J. E. litt seit 3 Monaten an zunehmender Müdigkeit und Schwächegefühl. Er klagte über Schmerzen in der rechten, später auch in der linken Lendengegend. Die Schmerzen wurden als in den Rücken und unter das Sternum ausstrahlend empfunden. 14 Tage vor Spitaleintritt gesellte sich auch leichtes Fieber dazu.

Bei der Aufnahme in die I. Chirurgische Universitätsklinik Basel (Prof. *R. Nissen*) ergab die Inspektion und allgemeine Untersuchung des 54 kg schweren Patienten nichts Besonderes. Im linken Hypochondrium ließ sich eine Resistenz palpieren, außerdem bestand eine beidseitige druckempfindliche Verhärtung im Bereich der Mm. quadrati lumborum, die als Myalgie gedeutet wurde. Röntgenologisch war bei der Magen-Darm-Passage eine Aussparung des Schleimhautreliefs an der Cardia des Magens festzustellen. Die Skg. war leicht erhöht (7/21 mm), ebenso die Zahl der Leukozyten (10 400). Im Urin fanden sich weder Zucker noch Eiweiß. Auch der Blutzuckerspiegel und die Elektrolyte lagen im physiologischen Bereich.

Verlauf. Unter der Vermutungsdiagnose eines Magen- oder Pankreaskarzinomes wurde eine Probelaparatomie vorgenommen, wobei sich hinter der Cardia ein apfelgroßer Tumor palpieren ließ. Nach Eröffnung der Bursa omentalis sah man kranial vom Pankreasschwanz einen Tumor, welcher die A. coeliaca umwachsen hatte. Die Leber erwies sich als frei von Metastasen. Der Ausgangspunkt des Tumors konnte nicht festgestellt werden. Da sich die Geschwulst als inoperabel erwies, wurde aus ihr nur eine Biopsie entnommen.

Nach komplikationslosem Heilungsverlauf der Operationswunde wurde der Patient nach Hause entlassen und ambulant der Röntgentherapie unterzogen. Unter zunehmenden Stenosierungserscheinungen des Magens wurde er nach 3 Monaten in die II. Chirurgische Universitätsklinik Basel (Prof. *H. Heusser*) eingewiesen. Bei der notwendig gewordenen symptomatischen Gastrostomie zeigte es sich, daß der Tumor in den Magen eingebrochen war. Wenige Tage später starb der Patient.

Pathologisch-anatomische Untersuchungen

1. Biopsie (E. N. 16715/57). Das bei der Probelaparatomie entnommene Gewebsstück war stark durchblutet, erwies sich auf Schnitt als markig und weich, und war von zahlreichen Blutungen durchsetzt. In den Randgebieten fanden sich blaßgraue Partien mit eingelagerten feinen Fäserchen.

Histologisch lag ein maligner Tumor vor, dessen Zellbild außerordentlich stark entdifferenziert war; die Geschwulst war als epithelial zu bezeichnen. Es fanden sich zahlreiche Kernatypien und Mitosen. Die Zellgestalt war ungewöhnlich polymorph: Es waren große und kleine, polygonale und rundliche Zellen erkennbar. Daneben fanden sich umschriebene, von Entzündungszellen durchsetzte Nekrosen.

Die Deutung dieser Befunde gestaltete sich schwierig; weder handelte es sich um ein primäres Nierenkarzinom noch um einen Tumor aus dem Bereiche des Magen-Darm-Kanals.

Es wurde die Möglichkeit ausgesprochen, daß der Tumor von einer versprengten Hodenanlage im Bereich des Retroperitoneums ausgegangen sein könnte, wobei jedoch ein Seminom ausgeschlossen wurde.

2. *Autopsie.* Bei der 24 Stunden nach dem Tode vorgenommenen Sektion (S. N. 277/58) fand sich (Protokoll auszugsweise):

Leiche eines mittelgroßen Mannes in stark reduziertem Ernährungszustand (39 kg Körpergewicht). Die Totenstarre ist vollständig ausgebildet. Die Haut ist trocken, auf den Beinen ist sie leicht pigmentiert. Allgemeine Körperbehaarung nach männlichem Typus. Die Hoden sind im Hodensack, das äußere Genitale regelrecht. Das Abdomen ist etwas aufgetrieben, steht deutlich über Thoraxniveau.

Bauchsitus: Das große Netz ist sehr klein, zusammengeschrumpft. Im Bereiche des Magens findet man sehr reichlich Adhäsionen. Der Magen ist schwierig zu finden. Man sieht und palpiert einen gut kindskopfgroßen, etwas brüchigen Tumor, der an der Leber verklebt ist. Die Milz ist nicht palpierbar und scheint im Tumor mitinbegriffen zu sein. Das Colon transversum ist ebenfalls stark mit dem Tumor verbunden.

Der ganze Magen-Darm-Kanal, die Milz, die beiden Nieren und die Aorta werden im Zusammenhang herausgenommen.

Die Milz ist mittelgroß, vom Tumor auf der linken Seite leicht infiltriert. Am unteren Pol findet man eine leichte Infiltration des Tumors ins Parenchym.

Auf der linken Seite findet man an Stelle der Nebenniere einen grapefruitgroßen, mittelfesten, grauweißen Tumor, der den Magen stark infiltriert. Der Tumor ist auf Schnitt in der Mitte zerfallend und zeigt eine ziemlich gut abgegrenzte Kapsel. Die linke Niere ist frei von Tumor. Auf der rechten Seite findet man ebenfalls an Stelle der Nebenniere einen etwas kleineren Tumor, der die gleiche Beschaffenheit zeigt. Die Nebennieren werden auf beiden Seiten nicht gefunden.

Die Hoden sind mittelgroß, auf Schnitt sind die Samenkanälchen gut ausziehbar.

Der Magen ist mittelweit, die ganze Hinterwand ist von Tumor infiltriert und zeigt eine gut handtellergroße, unregelmäßige, tiefe Ulzeration, deren Grund nekrotisch und stark zerfallen erscheint. Die Ränder dieser und anderer, kleinerer Ulzerationen sind stark verdickt und von Tumor infiltriert. Der Magen kann nicht vom Nebennierentumor getrennt werden.

Das Pankreas ist sehr schlank, auf Schnitt erscheint es von mehreren, kugelförmigen, weißen Tumorknoten infiltriert.

Halsorgane: Die Bifurkations- und Paratracheallymphknoten sind mittelgroß, dunkelbraun, schneiden sich weich. In einem paratrachealen Lymphknoten, der leicht vergrößert ist, findet man eine weiße, kugelförmige Erweichung.

Die mikroskopische Untersuchung des Nebennierentumors erwies sich als Karzinom von sehr polymorphzelligem Bau. Es waren reichlich Kernumänderungen vorhanden, häufig fanden sich Riesenkerne. Es war auch zu Blutungen und Nekrosen gekommen.

Der Tumor entsprach demjenigen, welcher früher bei der Probeexzision untersucht wurde.

Die abschließende pathologisch-anatomische Diagnose lautete: Nebennierenkarzinom: doppeltfaustgroße, symmetrische Nebennierenrindenkarzinome mit weitgehendem zentralem Zerfall. Einbruch des linksseitigen Tumors in den Magen mit Entwicklung größerer und kleinerer Ulzerationen. Submuköse Metastasen in der Magenwandung. Vereinzelte Metastasen des Peritoneums, vor allem der Bursa omentalis. Einwachsen in die Milzkapsel. Metastasen in bronchialen Lymphknoten.

Epikrise. 51jähriger Mann litt an Schwächegefühl und Schmerzen in den Lenden. Die klinischen Untersuchungen ließen einen Tumor des Magens oder des Pankreas vermuten. Bei der Probelaparotomie wurde ein großer, vom Retroperitoneum ausgehender, inoperabler Tumor entdeckt, der sich histologisch als undifferenziertes Karzinom erwies. Nach 3 Monaten starb der Patient. Bei der Sektion wurde ein doppelseitiges Nebennierenrindenkarzinom festgestellt, das in die Umgebung infiltriert war, insbesondere in den Magen.

Beobachtung 2

Anamnese und klinische Befunde. Der 59jährige, etwas korpulente E. S. verspürte seit einem halben Jahr zunehmendes Schwächegefühl, daneben hatte er 5 kg an Gewicht verloren. Obwohl röntgenologisch ein infiltrativer Prozeß in der Cardiawand des Magens festgestellt wurde, bestanden weder Schmerzen noch Schluckbeschwerden.

Bei der Aufnahme in die I. Chirurgische Universitätsklinik Basel (Prof. *R. Nissen*) fand sich im linken Hypochondrium eine palpable Resistenz. Die Skg. war erhöht (36/71 mm), im Stuhl wurde Blut nachgewiesen. Das Hb. betrug 67%. Im Blutbild bestand eine Eosinophilie von 10%. Im Urin fand sich weder Zucker noch Eiweiß. Die Serumwerte für Zucker und Elektrolyte lagen im Bereich der Norm.

Verlauf. Bei der operativen Exploration fand sich ein großer, infiltrativ wachsender Tumor der linken Nebennierenrinde, von dem eine Biopsie entnommen wurde. Im Schnellschnitt wurde zuerst die Diagnose eines Nebennierenrindenadenoms gestellt. Der Tumor wurde in toto exstirpiert, wobei es sich zeigte, daß er in das linke Zwerchfell, in den Magen und in den hinteren N. vagus eingebrochen war, so daß Teile des Diaphragmas und des Magens mitentfernt werden mußten.

Der postoperative Heilungsverlauf wurde durch eine Pneumonie kompliziert, doch konnte der Patient nach einem Monat nach Hause entlassen werden.

14 Monate später wurde er wegen ischiasartigen Beschwerden in einem auswärtigen Spital erneut hospitalisiert. Im Röntgenbild wurde eine Zerstörung der Wirbelbögen von L3 und L4 festgestellt, die als Karzinommetastasen interpretiert wurden. Schließlich wurde der Patient inkontinent und paraplegisch. Er starb 16 Monate nach der Operation. Eine Autopsie wurde nicht vorgenommen.

Pathologisch-anatomische Untersuchungen

1. Biopsie (E. N. 10939/58). Bei der genaueren Untersuchung des entnommenen Gewebsbröckels zeigte es sich, daß das Gewebsstück durch eine feine, bindegewebige Kapsel begrenzt war. Die stark vaskularisierten Tumormassen setzten sich aus großen Epithelverbänden zusammen, die keine starke Entdifferenzierung zeigten. Diese Zellen fanden sich in unterschiedlich großen Nestern, waren von verschiedener Größe, zeigten oft ein helles Protoplasma, das teilweise optisch leer erschien, und hatten stellenweise ziemlich viel Lipoid gespeichert. Vielfach waren doppelkernige Elemente vorhanden, doch fehlten wesentliche Mitosen. Oft war das Gewebe aufgebaut wie die Adenome der Nebennierenrinde. Da diese Massen infiltrierend wuchsen und zum Teil in Gefäße einbrachen, mußte auf einen malignen Tumor geschlossen werden. Infolge des spärlich vorhandenen Untersuchungsmaterials ließ sich eine eindeutige Diagnose nicht stellen; der Tumor mußte als stromaarmes Karzinom vom Typus des Nebennierenrindenkarzinoms bezeichnet werden.

2. Operationspräparat (E. N. 11077/58). Makroskopisch lag ein 70:110 mm messendes, aufgeschnittenes Magenresektat vor, an welchem auf der Serosa ein knapp faustgroßer, derbelastischer Tumor haftete, der die Magenwandung bis auf die Schleimhaut durchbrochen hatte. Oberhalb des Knotens fanden sich Teile des Zwerchfells, die ebenfalls mit dem Knoten stark verwachsen waren. Auf Schnitt erkannte man ein weiches Gewebe, das in großen Knoten gewachsen war, welche durch kleine Septen voneinander abgetrennt waren.

Histologisch handelte es sich um infiltrierend wachsendes Tumorgewebe, das an einzelnen Stellen nekrotisch war (Abb. 1). Einige kleinere Teilstücke des Tumors waren nicht besonders entdifferenziert, während andere Partien sich durch wechselnde Zell- und Kerngröße sowie durch Riesenkernbildungen auszeichneten. Die Geschwulstmassen wuchsen ins Diaphragma und in die Magenwandung ein.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete: Nebennierenrindenkarzinom. Einwachsen in das Diaphragma und in den Magen.

Epikrise. 59jähriger Mann mit zunehmendem Schwächegefühl. Die klinischen

Abb. 1. Vergrößerung 160 ×.

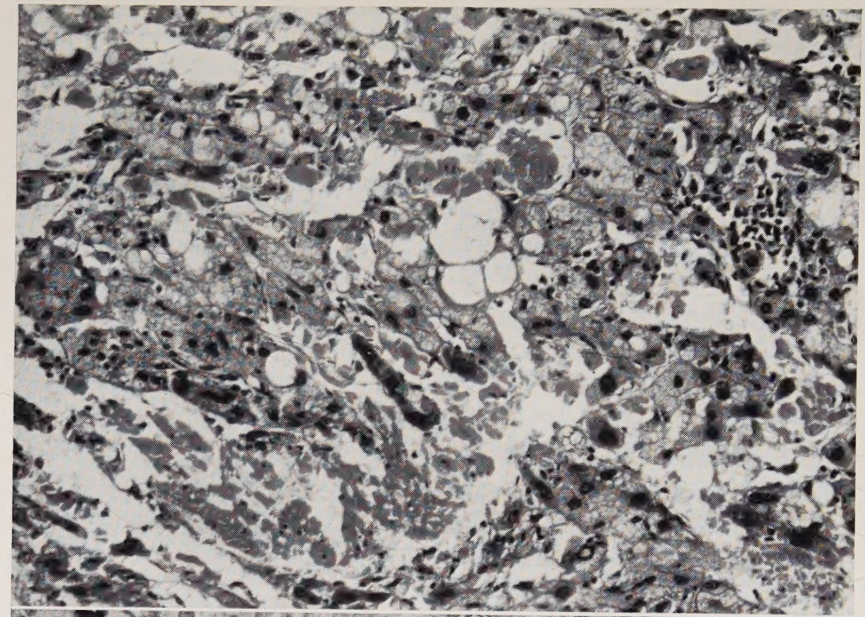
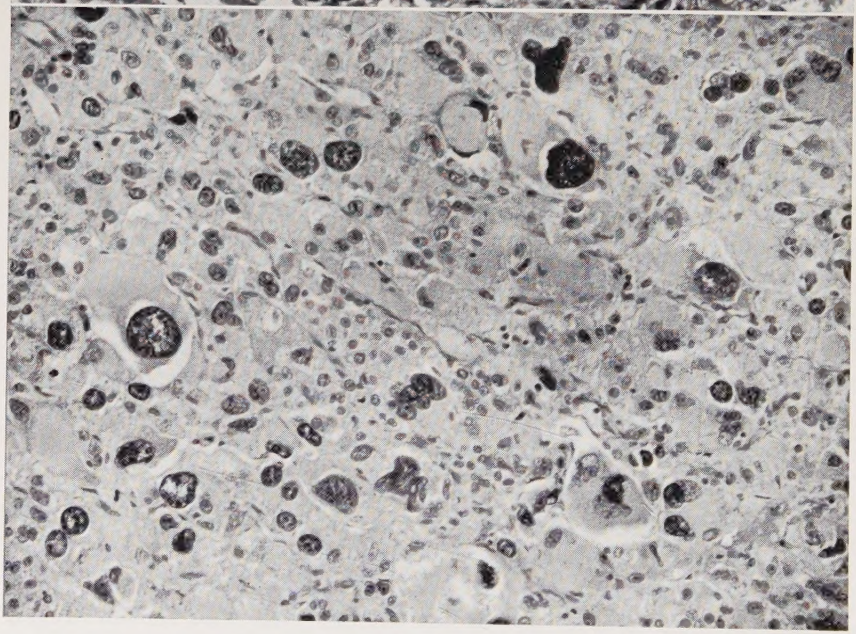


Abb. 2. Vergrößerung 160 ×.



Untersuchungen ergaben einen infiltrativen Prozeß in der Kardiawand des Magens. Es wurde eine Laparatomie vorgenommen, bei der sich ein faustgroßer Tumor der linken Nebennierenrinde fand. Einbruch des Tumors in Zwerchfell und Magen. Histologisch erwies sich die Geschwulst trotz teilweiser Differenzierung als Nebennierenrindenkarzinom. Exstirpation des Tumors. Nach 16 Monaten starb der Patient bei paraplegischen Erscheinungen infolge Metastasierung des Karzinoms in die Wirbelsäule.

Beobachtung 3

Anamnese und klinische Befunde. Der 58jährige H. W. litt seit 9 Monaten an Appetitlosigkeit, Magenbeschwerden und Schmerzen im Oberbauch. Nach anfänglichen Durchfällen trat Verstopfung auf, verbunden mit schwarzen Stühlen. Kurz vor Spitaleintritt gesellte sich leichtes Fieber dazu. Seit Beginn des Leidens hatte der Patient 6 kg an Körpergewicht verloren. Er wurde wegen okkulter Magenblutung bei Verdacht auf Ulcus duodeni hospitalisiert.

Bei der Untersuchung in der I. Chirurgischen Universitätsklinik Basel (Prof. *R. Nissen*) fiel eine ausgesprochene Gynäkomastie auf. Gezielt befragt gab der Patient auch ein Nachlassen der Libido und Potenz an sowie eine Verminderung des Körperhaarwuchses. Der Behaarungstypus war indessen männlich geblieben. Die Hoden waren stark verkleinert. Unter dem linken Rippenbogen wurde eine druckschmerzhafte Resistenz palpiert. Die Skg. war erhöht (46/48 mm). Das Hb. betrug 48%. Im Urin fanden sich weder Zucker noch Eiweiß. Blutzuckerspiegel und Elektrolytwerte des Blutes waren normal. Hingegen war die Ausscheidung der Phenolsteroide (800 IE/24 h) und der 17-Ketosteroide (78 mg/24 h) erhöht. Die röntgenologische Abklärung ließ auf einen kindskopfgroßen Tumor oberhalb der linken Niere schließen, der in die Magenwand eingebrochen zu sein schien.

Verlauf. Der Tumor wurde durch abdomino-thorakalen Zugang samt Teilen des Magens und der Milz exstirpiert, die angrenzenden Lymphknoten wurden mitentfernt. Postoperativ nahm die 17-Ketosteroid-Ausscheidung normale Werte an und unter der Substitutionstherapie mit Hydrokortison konnte der Patient 2 Monate später nach Hause entlassen werden. Ambulant wurde eine Nachbestrahlung durchgeführt.

Der Patient konnte über längere Zeit beschwerdefrei gehalten werden, starb jedoch 4 Jahre und 9 Monate nach der Operation infolge Metastasierung und Rezidivierung des Tumors. Der Befund wurde durch die Sektion bestätigt.

Pathologisch-anatomische Untersuchungen

1. Operationspräparat (E. N. 17050/57). Zur Beurteilung lag folgendes Material vor:

1. Ein 195:100:80 mm großer, außen stark durchbluteter und von einer feinen Kapsel umgebener Tumor der linken Nebenniere, der auf der fixierten Schnittfläche einen groblappigen Bau aufwies. Seine Farbe war gelblichweiß. Es fanden sich ausgedehnte Nekrosen.

2. Eine mit Blutkoagula bedeckte Milz mit regelmäßigem Trabekel- und Follikelbau.

3. Ein Resektat aus der großen Kurvatur des Magens, dessen Schleimhaut etwas unregelmäßig und höckrig war.

4. Ein als Drüse bezeichnetes Fettgewebsstück mit einem erbsgroßen, weißlichgelben, ziemlich festen Knoten.

Histologisch handelte es sich um eine außerordentlich polymorphzellige Geschwulst (Abb. 2). Es lagen Verbände größerer und kleinerer Epithelien vor, wobei sich das Protoplasma in der Regel nur wenig anfärbte und teilweise eine schaumige Struktur aufwies. Die Kerne waren unterschiedlich chromatinhaltig und zeigten nicht selten Einschlüsse. Manchmal fanden sich in der Geschwulst kleine Zentren mit Epithelien, welche sich mit Nebennierenrindenzellen identifizieren ließen. Große Teile der Geschwulst waren nekrotisch. Milz, Magen und Lymphknoten waren hingegen tumorfrei und zeigten keine Zeichen irgendwelcher Durchwachsung oder Metastasierung.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete: Karzinom der Nebennierenrinde mit ausgedehnten Nekrosen.

2. *Autopsie.* Bei der 21 Stunden nach dem Tode vorgenommenen Sektion (S. N. 1526/62) wurde im Bereiche des linksseitigen retroperitonealen Gewebes ein großer Tumor gefunden, welcher sich bis an die Wirbelsäule erstreckte, nach oben zu vorgedrungen war, und Magen und Pankreas zum Teil umwachsen hatte.

Der Tumor fand sich auch in der stark vergrößerten Leber, die von unregelmäßiger, grobhöckeriger Form war. Das Innere der Leber zeigte einen großen Tumorknoten, der das Leberparenchym teilweise verlagert hatte. Um ihn herum fand sich meistens noch eine Schicht von 2–3 cm Leberparenchym. Der Tumor selbst war stark quellend, etwas transparent, von einer hellgelbweißlichen Farbe, und war frei von Nekrosen. Von unten her war er in den Magen eingedrungen. Zwar war die Magenmukosa noch erhalten, die Serosa und die Muskulatur jedoch größtenteils zerstört. Die Gallengänge waren durch einen großen Tumorknoten verlegt. Im mediastinalen Gewebe fanden sich einzelne, kirschgroße, etwas glasig transparente, grauweißliche Knoten.

Mikroskopisch erwies sich der Rezidivtumor als ein sehr stark aufgelockertes, malignes epitheliales Geschwulstgewebe, das sich teilweise auszeichnete durch die Entwicklung großer sphärischer Zellen. An einzelnen Stellen bot der Tumor ein etwas differenzierteres Bild: Es hatten sich hier Bänder gebildet, die eine gewisse Ähnlichkeit mit Nebennierenrindengewebe zeigten. In derartigen Anhäufungen fanden sich Riesenzellen. Diese Elemente waren unterschiedlich groß. Der Tumor selbst besaß sehr wenig Stroma, war hingegen stark vaskularisiert. Überall fanden sich um diese Zellbänder herum große Gefäß-

räume, die unmittelbar an das Tumorgewebe angrenzten. Ein wesentliches retikuläres Gerüst zeigte der Tumor nicht.

Die Leber zeigte die Metastase des gleichen Tumors, wobei auch hier das Geschwulstgewebe stark vaskularisiert war. Es fanden sich gyriforme Zellanordnungen, zum Teil auch hier wieder mit Riesenzellbildungen.

Der Tumor entsprach in seinem Bau dem früher, bei der Operation untersuchten Tumor der Nebennierenrinde.

Die rechte Nebenniere zeigte eine deutliche Dreischichtung mit eher schmaler Rinde. Die Kapsel war etwas fibrös.

Die abschließende pathologisch-anatomische Diagnose lautete: Nebennierenrindenkarzinom. Status nach Entfernung der linken Nebenniere, der Milz und Teilen des Ligamentum gastrolicum. Teilresektion des Magens und von Lymphknoten (vgl. E. N. 17003/57 und 17050/57). Große Metastase der Leber. Rezidivtumor im Operationsgebiet. Verlegung der Gallengänge, Ikterus. Ikterische Nephrose. Feinfleckige Herdpneumonien. Verwachsungen von Dünndarmschlingen mit dem Rezidivtumor. Oligämie des Gehirns.

Epikrise. 58jähriger Mann mit Magenbeschwerden und Schmerzen im Oberbauch. Gynäkomastie. Rückgang der Körperbehaarung und Abnahme der Libido und Potenz. Bei der Operation Entfernung eines Tumors der linken Nebenniere samt Milz und Teilen des Magens. Histologisch handelte es sich um ein Karzinom der Nebennierenrinde. Postoperativ Rückgang der erhöhten Steroidausscheidung. Nachdem der Patient einige Zeit beschwerdefrei gehalten werden konnte, starb er 4 Jahre und 9 Monate nach der Operation infolge Rezidivierung und Metastasierung des Tumors.

Diskussion

Versucht man, die Tumoren der Nebennierenrinde in ein Schema einzuteilen, so stößt man auf erhebliche Schwierigkeiten, die darauf beruhen, daß sich die durch die klinische Betrachtungsweise erhobenen Befunde nicht mit den durch pathologisch-anatomische Untersuchungen erhaltenen Befunden in Einklang bringen lassen. Bei der klinischen Klassifizierung, die sich auf Veränderungen in der hormonalen Sphäre stützt, wird nichts ausgesagt über das Verhalten des Tumors in bezug auf Wachstum und Ausbreitung. Andererseits berücksichtigt die pathologisch-anatomische Einteilung die klinischen Gegebenheiten nicht.

In Anlehnung an *Cahill et al.*, *Palazzi*, *Kepler* und *Keating* kann man klinisch unterscheiden:

1. hormonal inaktive Tumoren
2. hormonal aktive Tumoren
   a) mit Wirkung auf den Stoffwechsel (Cushingsches Syndrom)
   b) mit Wirkung auf die Sexualmorphologie
      α) Virilisierung bei Frauen
      β) Femininisierung bei Männern
      γ) Pseudopubertas praecox bei Kindern
   c) Mischformen

Neuerdings sind Tumoren der Nebennierenrinde gefunden worden, die mit Hypoglykämie einhergingen (*Broster und Patterson, Boss, Schaumann et al.*). Sogar Diabetes insipidus in Zusammenhang mit einem Nebennierenrindenkarzinom wurde beschrieben (*Buechler*). Dabei frägt es sich jedoch, ob diese Veränderungen wirklich tumorbedingt waren.

Bei der klinischen Einteilung wird über Bösartigkeit oder Gutartigkeit nichts ausgesagt. Sowohl Adenome als auch Karzinome können mit gesteigerter hormonaler Aktivität einhergehen oder endokrin stumm bleiben.

Die pathologisch-anatomische Einteilung stützt sich auf die makroskopischen und mikroskopischen Befunde. *Albertini* unterscheidet bei den Nebennierenrindentumoren:

1. benigne:	Papillome, Adenome
2. semimaligne:	wuchernde Adenome
3. maligne:	Karzinome

Das Nebennierenrindenkarzinom ist eine seltene Erkrankung. *Rapaport et al.* fanden in der Literatur bis 1957 insgesamt 238 Fälle, wovon 34 hormonal inaktiv waren. *Wood et al.* fanden im europäischen und amerikanischen Schrifttum zwischen 1923 und 1957 bloß 27 endokrin stumme Nebennierenrindenkarzinome, wozu noch die 8 von ihnen beschriebenen Fälle kommen. Von den mit hormonalen Erscheinungen einhergehenden, bösartigen Nebennierenrindengeschwülsten sind die femininisierenden ebenfalls extrem selten. *Wallach et al.* stellten 1957 insgesamt 34 Fälle in der Literatur fest. In neuester Zeit ist diese Kasuistik bis 1961 durch Beobachtungen von *Wolf, Ferrier, Doerner* und *Décourt* auf 38 Fälle erweitert worden.

Über die Altersverteilung des Nebennierenrindenkarzinoms gehen die Ansichten stark auseinander. *Albertini* gibt ein durchschnittliches Alter von 28 Jahren an. Nach *Karsner* finden sich 2 Gipfel der Häufigkeit: einer während der Kindheit und Adoleszenz und ein zweiter im mittleren Lebensalter. *Willis'* Ansicht ist die, daß

alle Alter betroffen werden, besonders häufig aber die 25–45jährigen. Bei *MacFarlane's* Studie über 55 Fälle von Nebennierenrindenkarzinom finden sich sogar drei Häufigkeitsgipfel, im 1., 4. und 6. Lebensjahrzehnt, wobei endokrin aktive Karzinome bei jüngeren, endokrin stumme bei älteren Individuen gehäuft auftraten. Für die femininisierenden Tumoren geben *Décourt et al.* ein Prädilektionsalter von 25 bis 45 Jahren an. Nach *Petković* kommen die hormonal inaktiven bösartigen Tumoren vorzugsweise zwischen 50 und 60 Jahren vor.

Bezüglich der Seitenlokalisation der Nebennierenrindenkarzinome findet man bei *MacFarlane*, daß von den 55 Fällen 31 links und 24 rechts gelegen waren. Doppelseitiges Vorkommen wie bei Fall 1 wird auch von *Cahill et al.*, *Kimm* und *Wu* beschrieben. Allerdings stellt sich die Frage, ob die Tumoren unabhängig voneinander doppelseitig entstehen, oder ob der eine Tumor nicht eine Metastase des andern ist *(Goldzieher)*.

Angaben über die Geschlechtsverteilung der hormonal inaktiven Karzinome der Nebennierenrinde gibt *MacFarlane:* Von 20 derartigen Fällen betrafen 6 das weibliche und 14 das männliche Geschlecht.

Die Symptomatik bei Nebennierenrindenkarzinom ist mannigfaltig. Endokrin aktive Tumoren fallen durch die hormonal bedingten Veränderungen verhältnismäßig frühzeitig auf, bevor der Tumor durch seine Ausbreitungstendenz zu irgendwelchen anderen Beschwerden geführt hat. Endokrin stumme Karzinome führen oft erst dann zu klinischen Erscheinungen, wenn der Tumor eine respektable Größe erreicht hat oder in umliegende Organe eingebrochen ist.

Müdigkeit, Schwächegefühl, Appetitlosigkeit, Abnahme der Leistungsfähigkeit und des Körpergewichtes sind häufige Klagen zu Beginn der Krankheit. Schmerzen finden sich je nach Lokalisation des Tumors im linken oder rechten Oberbauch, unter dem Rippenbogen oder in der Lendengegend. Bei Beziehungen des Tumors zum Magen, wie sie sich in den hier geschilderten Beobachtungen fanden, ergeben sich Symptome, welche an eine Erkrankung des Magens denken lassen, besonders dann, wenn es infolge Tumordurchbruch zu intestinalen Blutungen gekommen ist. Subfebrile Temperaturen *(Birke et al., Wood et al.)* dürften das Zeichen des Tumorzerfalles sein, wie auch die Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit. Auffällig ist, daß – im Gegensatz zum Hypernephrom der Niere – nie eine Hämaturie vorgefunden wird, auch wenn der Tumor in die Niere eingebrochen ist. Hingegen kann der gelegentlich auftretende Hochdruck bei nicht Hormon produzierenden Karzinomen dadurch erklärt werden, daß der Tumor durch Verdrängung oder Umwachsung der Nierenarterien zu einer Drosselung mit den daraus resultierenden Konsequenzen führen kann *(Petković)*.

Bei der makroskopischen Betrachtung der Nebennierenrindenkarzinome fällt ihre Größe auf. Im allgemeinen sind sie größer als die Adenome *(Anderson)*. Die Größe bewegt sich zwischen derjenigen einer Faust und eines kindlichen Kopfes, wie bei den vorliegenden 3 Beobachtungen. Aber auch mannskopfgroße Tumoren sind keine

Seltenheit. Gerade extrem große Geschwülste deuten auf Bösartigkeit hin *(Birke et al.)*. Kleine Tumoren werden häufiger bei inkretorischer Hyperaktivität beschrieben, wohl darum, weil sie frühzeitiger klinische Erscheinungen hervorrufen und deshalb früher zur Operation und Beobachtung kommen.

Auffallend ist, daß die meisten Nebennierenrindenkarzinome von einer feinen, blutreichen Kapsel überzogen sind, eine Tatsache, die für bösartige Tumoren ungewöhnlich ist. Die Form ist dabei kugelig bis eiförmig.

Die Farbe der Tumoren ist verschieden, sowohl in Qualität als auch in quantitativer Verteilung. Bei lipoidreichen Geschwülsten ist sie gelb, bei anderen wiederum grauweiß bis grau oder rosa, je nachdem, ob das Gewebe besonders stark vaskularisiert ist. Innerhalb des Tumors können ebenfalls verschiedene Farben beobachtet werden und ein außerordentlich buntes Bild zeigen *(Roholm und Theilum, Wallach et al.)*, vor allem, wenn es noch zu ausgedehnten Blutungen und Nekrosen gekommen ist.

Die Konsistenz kann ebenfalls sehr stark variieren, je nach Ausdehnung von Nekrosen und Blutungen. Im allgemeinen ist sie eher weich. Daß das nekrotische Material auch verkalken kann, wurde von *Weber und Menten* beschrieben.

Der lappige Bau, der auf der Schnittfläche besonders gut zutage tritt, ist bedingt durch bindegewebige Septen, die von der Kapsel ausgehen. Er kann manchmal fehlen, ist jedoch meist so ausgeprägt, daß von blumenkohlartigem *(Broad)* oder landkartenförmigem *(Doerner et al.)* Aussehen gesprochen wird.

Die meist starken Nekrosen und Blutungen sind als Folge des überstürzten Wachstums zu werten. In der Beobachtung von *Broster und Patterson* fand sich eine derartig große Blutung, daß intaktes Tumorgewebe nur noch in den Randbezirken vorhanden war.

Bemerkenswert sind die Beobachtungen über die Ausbreitung der Nebennierenrindenkarzinome. In den meisten Fällen findet man in der vom Tumor befallenen Nebenniere kein normales Gewebe mehr oder nur Reste davon *(Goldzieher, Henke und Lubarsch)*. Auffallend ist, daß oft auch die gegenseitige Nebenniere atrophiert. Nach *Harrison* ist dies in 70 % bei den mit Cushing und in 30 % bei den mit Virilisierung einhergehenden Nebennierenrindenkarzinomen der Fall. Noch viel merkwürdiger ist die Tatsache, daß manchmal auch bei endokrin stummen Tumoren eine Atrophie der gegenseitigen Nebenniere stattfindet *(Wood et al.)*. In derartigen Fällen könnte erwartet

werden, daß sich eine Nebennierenrindeninsuffizienz im Sinne des Morbus Addison entwickelt. Nach *Labhardt* müssen allerdings 90% des Rindengewebes zerstört sein, damit Ausfallserscheinungen manifest werden. Der gleiche Autor ist auch der Ansicht, daß durch Tumor bedingte Zerstörung der Nebennieren äußerst selten zu Addisonscher Symptomatik führt. Dennoch glauben *Broster und Patterson*, daß die bei ihrem Patienten aufgetretene Hypoglykämie auf diesem Umstand beruht. Es ist jedoch nicht zu übersehen, daß die Mehrzahl der Fälle keinerlei Ausfallserscheinungen zeigt. Dies könnte vielleicht dadurch erklärt werden, daß auch die als endokrin inaktiv bezeichneten Karzinome doch noch eine gewisse hormonale Wirksamkeit besitzen.

Wie bei allen bösartigen Tumoren ist auch für das Nebennierenrindenkarzinom das Ein- und Durchwachsen in umliegende Strukturen charakteristisch. Dabei wird zwangsläufig die Kapsel zuerst davon betroffen. Es kommt jedoch vor, daß sogar große Tumoren höchstens die Zeichen einer Kapselinfiltration zeigen, ohne weiter vorzudringen, wie bei der vorliegenden dritten Beobachtung. Dies ist für die chirurgische Behandlung nicht unwichtig. Wird bei der Operation die ohnehin dünne und brüchige Kapsel verletzt, so kann Tumormaterial in die Umgebung gelangen und zu Implantationsmetastasen führen *(Broad, Cahill et al.)*, so daß der Erfolg der Radikaloperation in Frage gestellt wird.

Dringt der Tumor weiter in die Umgebung vor, so können die mit der Nebenniere in topographisch-anatomischer Beziehung stehenden Organe infiltriert werden, vor allem die Nieren, die Abdominalhinterwand, der Magen und die peritonealen Überzüge. Liegt der Tumor links, kann auch das Pankreas (Beob. 1), das Zwerchfell (Beob. 2), die Milz (Beob. 1) durchsetzt werden. Daß dabei auch Gefäße und Nerven in Mitleidenschaft gezogen werden, zeigt die erste Beobachtung, wo sich eine völlige Ummauerung der A. coeliaca fand, und die zweite Beobachtung, wo der hintere N. vagus in den Tumor einbezogen war.

Ähnlich wie der Grawitz-Tumor der Niere bricht das Nebennierenrindenkarzinom gerne in die Venen ein, wobei sich Tumormassen bis in die Vena cava vorschieben können *(Bittorf, Boulard et al., Cahill et al., MacFarlane)*.

Metastasen der Lymphknoten finden sich vorwiegend in den Lymphonodi lumbales und paraortales. Aber auch weit entfernt gelegene Lymphstationen können befallen werden, so die bronchialen Lymphknoten (Beob. 1) oder gar die zervikalen Lymphknoten *(Zum Busch)*.

Organmetastasen finden sich am häufigsten in der Leber, nach *MacFarlane* in zwei Dritteln der Fälle. Zum Teil bleiben sie klein, zum Teil können sie riesige Ausmaße annehmen. So berichten *Birke et al.* über eine isolierte Metastase in der Leber, die ein Gewicht von über 3 kg hatte. Auch die Lunge zeigt häufig Tochtergeschwülste, währenddem sie im Knochen weniger häufig anzutreffen sind, jedoch auch hier ab und zu auftreten können (Beob. 2, *Kimm und Wu*).

Die Art und der Umfang der Ausbreitung und Metastasierung erfolgt unabhängig von jeglicher hormonaler Aktivität.

Der mikroskopische Aspekt der Nebennierenrindenkarzinome ist sehr mannigfaltig und von Fall zu Fall verschieden; oft findet man innerhalb des einzelnen Tumors verschiedenartigen Bau (Beob. 2). In verhältnismäßig gut differenzierten Geschwülsten lassen sich Strukturen nachweisen, die stark an den normalen Bau der Nebennierenrinde erinnern. Oft hat man das Gefühl, daß in einzelnen Partien die Architektonik einer bestimmten Zone zu erkennen sei. So kann sich die Frage stellen, ob ein gutartiger oder ein bösartiger Tumor vorliegt. *Riegler et al.* geben in derartigen Zweifelsfällen ein Kriterium an, das sich auf die Zellverteilung stützt: Bei bösartigen Tumoren sollen die jungen Zellen mit starker Wachstumstendenz und -potenz in den Randzonen der Geschwulst oder einzelner Verbände davon zu finden sein, während die alternden, absterbenden Zellen in den zentralen Partien liegen sollen. Bei den gutartigen Nebennierenrindengeschwülsten soll es sich dagegen gerade umgekehrt verhalten. Diese Auffassung bestätigt sich in den vorliegenden Beobachtungen nur teilweise.

Manchmal ist bei den Nebennierenrindenkarzinomen überhaupt keine Ähnlichkeit mit dem Muttergewebe mehr vorhanden, so daß die Diagnose auf Grund der histologischen Untersuchungen kaum gestellt werden kann. Erst die Autopsie bringt dann Klarheit wie bei der hier beschriebenen ersten Beobachtung.

Die Anordnung der Zellen in Balken und Nestern ist sehr häufig. Nicht selten findet sich auch ein vollkommen regelloser Aufbau, wobei Tumorbezirke bis zu sarkomartigem Bau aufgelöst werden können *(Schultheiss et al.)*. Das Stroma pflegt spärlich ausgebildet zu sein und besteht fast nur aus zahlreichen Gefäßen.

Auch die Form und die Größe der einzelnen Zellen kann sehr verschieden sein: Man findet runde, polygonale oder spindelige Elemente. Das Protoplasma ist von unterschiedlicher Färbbarkeit. Es kann unstrukturiert sein; häufiger findet man Einschlüsse oder Vakuolen, was der Zelle einen schaumartigen Aspekt verleiht. Lipide können sehr oft

nachgewiesen werden. Alle diese Befunde kommen unabhängig von quantitativer und qualitativer hormonaler Aktivität vor. Das Bild des Tumors kann von einem ganz bestimmten Zelltypus beherrscht werden, oder aber es finden sich verschiedenartige Zelltypen nebeneinander.

Ein reiches Bild bieten die den Kern betreffenden Veränderungen. Es variiert die Form, die Größe und der Chromatingehalt. Oft findet man mehrere Nucleoli in den Kernen. Ebenso sind mehrkernige Riesenzellen häufig anzutreffen. Als Ausdruck der Bösartigkeit und des gesteigerten Wachstums treten häufig zahlreiche Mitosen auf.

Die Metastasen der Nebennierenrindenkarzinome gleichen in ihrer mikroskopischen Struktur weitgehend dem Primärtumor, jedoch kann das Bild noch viel stärker entdifferenziert sein *(Armstrong und Simpson, Lemaire und Thérét)*.

Ein signifikanter Unterschied im Bau hormonal aktiver und inaktiver Tumoren läßt sich jedoch nicht finden *(Birke et al., Harrison, MacFarlane, Wood et al.)*, obwohl versucht wurde, einzelne Zelltypen in ihrer Struktur gemäß ihrer endokrinen Aktivität zu unterscheiden, und mit histochemischen Reaktionen bestimmte Elemente in bezug auf ihre Funktion zu erfassen *(Cahill et al., Weber und Menten, Lemaire und Thérét)*. Dabei handelt es sich aber meist um Beobachtungen und Ergebnisse, die anhand von einzelnen Fällen gemacht wurden, und die sich im Vergleich mit anderen Beobachtungen nicht bestätigten. Es lassen sich nämlich oft auch bei endokrin stummen Tumoren ähnliche Beobachtungen machen, wie sie für die hormonal aktiven, bösartigen Geschwülste der Nebennierenrinde beschrieben werden.

Zusammenfassung

Es werden 3 Beobachtungen von Nebennierenrindenkarzinom beschrieben. 2 davon zeigten keine hormonale Hyperaktivität, die 3. Beobachtung war mit einer Femininisierung verbunden.

Es wird die Einteilung, Häufigkeit, Lokalisation, Alters- und Geschlechtsverteilung und Symptomatik derartiger Tumoren diskutiert.

Pathologisch-anatomisch, sowohl makroskopisch wie mikroskopisch, sind die Befunde sehr unterschiedlich.

Ob die Geschwülste jeweils hormonal aktiv sind oder nicht, kann aus den pathologisch-anatomischen Befunden nicht entnommen werden.

Summary

3 cases of adrenal carcinoma are described. In 2, there was no hormonal hyperactivity, but the third case showed femininisation.

The classification, frequency, localisation, age and sex distribution, and symptomatology of these tumours is discussed.

The findings vary considerably in their pathology, macroscopically as well as microscopically.

The pathologic-anatomical findings do not indicate whether the tumours are hormon-active or not.

Résumé

L'auteur décrit trois observations de carcinome de la cortico-surrénale.

Deux d'entre elles ne présentaient pas d'hyperactivité hormonale tandis que la troisième se montrait associée à une féminisation.

L'auteur étudie la classification, la fréquence, la localisation, la répartition par sexe et selon l'âge, ainsi que la symptomatologie de ce type de tumeurs.

Les constatations anatomo-pathologiques tant macro que microscopiques sont très diversifiées.

On peut déterminer à partir des examens anatomo-pathologiques si les tumeurs cultivées ont une activité hormonale ou non.

Riassunto

Vennero descritte 3 osservazioni di carcinoma della sostanza corticale surrenale, dei quali due senza iperattività ormonale ed il terzo caratterizzato da femminizzazione. Discussione della classificazione, frequenza, localizzazione, distribuzione dell'età e sesso e della sintomologia dei tumori. Riguardo all'anatomia patologica, i gli esami macroscopici e microscopici dimostrano grande differenze. E impossibile giudicare l'attività ormonale dall'esame anatomo-patologico.

Literatur

Albertini, A.: Histologische Geschwulstdiagnostik (Thieme, Stuttgart 1955).

Anderson, W. A. D.: Pathology; 4th ed., pp. 1039–1057 (Mosby, St. Louis 1961).

Armstrong, C. N. and *Simpson, J.:* Adrenal feminism due to carcinoma of the adrenal cortex. A case record and review of the literature. Brit. med. J. *i:* 782–784 (1948).

Birke, G. and *Frankson, C.:* Adrenal cortical tumors. A study with special reference to possibilities of correlating histologic appearance with hormonal activity. Acta chir. scand. *117:* 233–246 (1959).

Bittorf, A.: Nebennierentumor und Geschlechtsdrüsenausfall beim Mann. Berl. Klin. Wschr. *56:* 776 (1919).

Boulard, C. et *Salsac, J.:* Cortico-surrénalome malin chez une femme de 37 ans. Exérèse et récidive. Algérie méd. *64:* 255–259 (1960).

Boss, J. H.: Spontane Hypoglykämie als Folge eines nicht insulinproduzierenden Tumors der Nebennierenregion. Schweiz. Z. Path. Bact. *22:* 232–242 (1949).

Broad, G. B. and *Broad, G. G.:* Malignant tumor of the adrenal cortex. Amer. J. Surg. *47:* 680–681 (1940).

Broster, L. R. and *Patterson, J.:* An unusual case of adrenal carcinoma. With a note on the application of a new colour-test. Brit. med. J. *i:* 781–782 (1948).

Buechler, H.: Zur Endokrinologie der Nebennierenrindentumoren. Schweiz. med. Wschr. *76:* 477–483 (1946).

Cahill, G. F.; Melicow, M. M. and *Darby, H. H.:* Adrenal cortical tumors. The types of non-hormonal and hormonal tumors. Surg. Gynec. Obstet. *74:* 281–305 (1942).

Décourt, J. et *Jayle, M. F.:* Tumeur féminisante de la corticosurrénale. Presse méd. *69:* 2359–2362 (1961).

Doerner, G.; Lisewski, G. und *Wendt, F.:* Femininisierendes Nebennierenrindenkarzinom. Endokrinologie *41:* 297–306 (1961).

Ferrier, F.; Row, P. and *Cox, R.:* Carcinoma of the adrenal cortex with feminization. Med. J. Austr. *47:* 337–340 (1960); zit.: Kongr. Zbl. ges. inn. Med. *214:* 176 (1960).

Goldzieher, M. A.: The adrenal glands in health and disease (Davis, Philadelphia 1944).

Harrison, C. V.: Recent advances in pathology; 7th ed., pp. 217–233 (Churchill, London 1960).

Henke, F. und *Lubarsch, O.:* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie; 1. Aufl., Bd. 8, pp. 951–1072 (Springer, Berlin 1926).

Karsner, H. T.: Atlas of tumor pathology, Vol. 8, fasc. 29 (Armed Forces Institute of Pathology, Washington 1950).

Kepler, E. J. and *Keating, F. R.:* Diseases of the adrenal glands. II. Tumors of the adrenal cortex, diseases of the adrenal medulla and allied disturbances. Arch. intern. Med. *68:* 1010–1026 (1941).

Kimm, H. T. and *Wu, S. D.:* Bilateral adrenal cortical carcinoma. Chin. med. J. *59:* 195–204 (1941); zit.: Z. Krebsforsch. *52:* 268 (1942).

Labhardt, A.: Klinik der Inneren Sekretion, pp. 266–402 (Springer, Berlin 1957).

Lemaire, A. et *Thérét, C.:* Cortico-surrénalome gynécomastisant avec récidive. Etude anatomo-pathologique et histochimique. Arch. Anat. path. *8:* 289–302 (1960).

MacFarlane, D. A.: Cancer of the adrenal cortex. The natural history, prognosis and treatment in a study of 55 cases. Ann. roy. Coll. Surg. Engl. *23:* 155–186 (1958).

Mathias, E.: Über Geschwülste der Nebennierenrinde mit morphologischen Wirkungen. Virchows Arch. *236:* 446–469 (1922).

Nissen, R.: Femininisierendes Karzinom der Nebennierenrinde. Schweiz. med. Wschr. *88:* 717 (1958).

Palazzi, D.: Considerazioni anatomo-cliniche su un caso di carcinoma della corteccia surrenale. Biol. Lat. *8:* 1202–1217 (1955).

Petrović, S.: Le cortico-surrénalome malin physiologiquement indifférent. J. urol. *57:* 630–636 (1951).

Rapaport, E. and *Goldberg, M. B.:* Mortality in surgically treated adrenocortical tumors. Review of cases reported for 20-years-period 1930–1949. Postgrad. Med. *11:* 325–353 (1952).

Riegler, E.; Colombo, O. und *Probst, A.:* Über einen virilisierenden Nebennierenrindentumor. Münch. med. Wschr. *102:* 2450–2453 (1960).

Roholm, K. and *Teilum, G.:* Feminizing tumors of the suprarenal cortex with description of a case. Acta chir. scand. *111:* 190–211 (1942).

Schaumann, M.; Deucher, F. und *Gablinger, S.:* Spontane Hypoglykämie bei großem Nebennierenrindentumor. Schweiz. med. Wschr. *87:* 1348–1352 (1957).

Schultheiss, H.; Wallart, J. und *Werthemann, A.:* Klinische und morphologische Studie über einen Fall von Virilismus bei retroperitonealem Nebennierenrindenkarzinom. Schweiz. med. Wschr. *25:* 435–441 (1944).

Stevens, W. E.: Malignant tumors of the suprarenal gland. J. amer. med. Ass. *80:* 171–173 (1923).

Wallach, S.; Brown, H.; Englert, E. and *Eik-Nes, K.:* Adrenocortical carcinoma with gynecomastia: A case-report and review of the literature. J. clin. Endocrin. *17:* 945–958 (1957).

Weber, E. and *Menten, M.:* Histologic studies on a virilizing tumor of the adrenal cortex. Amer. J. Path. *24:* 293-303 (1948).

Willis, R. A.: Pathology of tumors; 3rd ed., pp. 635–638 (Butterworth, London 1960).

Wolf, E. T. and *Mills, L. C.:* Adrenocortical carcinoma causing feminization in an adult male. Hormonal considerations and results of heterotransplantation of the tumor in a guinea pig. J. clin. Endocrin. *18:* 310–317 (1958).

Wood, K. F.; Lees, F. and *Rosenthal, F. D.:* Carcinoma of the adrenal cortex without endocrine effects. Brit. J. Surg. *45:* 41–48 (1957/58).

Zum Busch, J. P.: Gynäkomastie bei Hypernephrom. Dtsch. med. Wschr. *53:* 323 (1927).

Adresse des Autors: Dr. D. Schwob, Pathologisch-Anatomisches Institut der Universität, Hebelstraße 24, *Basel* (Schweiz)